

胃癌の腹膜播種性転移

—術中洗浄細胞診と病理組織検索からみて—

横浜市大第1外科

今田 敏夫 安部 雅夫 野口 芳一 田村 聡
山本 裕司 赤池 信 天野 富薫 松本 昭彦

STUDIES ON THE PERITONEAL DISSEMINATION OF GASTRIC CANCER WITH A SPECIAL REFERENCE TO LAVAGE CYTOLOGY AND HISTOROLOGICAL EVALUATION

Toshio IMADA, Masao ABE, Yoshikazu NOGUCHI,
Satoshi TAMURA, Yuji YAMAMOTO, Makoto AKAIKE,
Tomishige AMANO and Akihiko MATSUMOTO

First Department of Surgery, Yokohama City University, School of Medicine

肉眼的に播種の認められない胃癌切除症例225例を対象とし、術中洗浄細胞診および病理組織学的検索により明らかとなった微小播種巣の結果と漿膜浸潤度、浸潤面積、組織型、治療成績とを比較検討した。

漿膜浸潤陽性例129例のうち36例(27.9%)が洗浄細胞診陽性で、25例(19.4%)に微小播種巣が認められた。

細胞診陽性例36例の3年生存率は8.3%と陰性例93例の52.7%に比べ著しく不良であった。微小播種巣陽性例27例のそれは14.8%であったが、細胞診ともに陽性であった症例15例は、すべて3年以内に死亡した。しかし、微小播種巣陽性でも、細胞診陰性であれば、その3年生存率は33.3%であることは、大網、小網、網のうを含めた en-bloc 切除により治癒となりうる可能性があることを示していた。

索引用語：胃癌、胃癌の腹膜播種性転移、胃癌の術中洗浄細胞診

はじめに

胃癌の腹膜播種性転移は再発形式の中で最も頻繁に認められ、治療成績が不良となる主な要因である¹⁾。術中、肉眼的に播種が認められなくても術後早期に腹膜播種再発をおこすという術中判定と臨床経過との間にギャップがあり、この潜在的腹膜播種を術中または術後早期に的確に把握し、早期に補助療法を開始することが胃癌の治療成績向上には重要である。従来から、術中洗浄細胞診²⁾³⁾はその判定の1つとして施行されてきたが、今回、われわれは教室の症例について行った細胞診の成績とすでに報告したメチレンブルー染色による微小の播種検索方法⁴⁾から得た成績が原発巣の

漿膜浸潤、組織型、治療成績とどのような関連性をもつかについて検討したので若干の文献的考察を加え報告する。

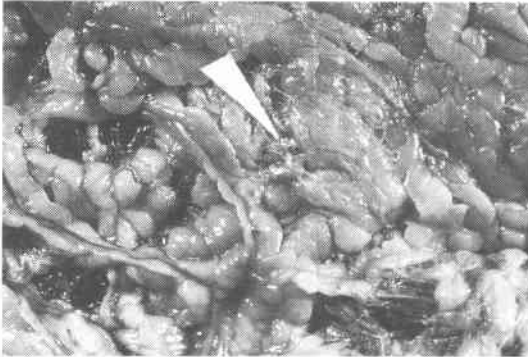
対象および方法

昭和52年から昭和56年までの5年間に横浜市大第1外科教室で切除した胃癌のうち絶対的非治癒切除例を除いた225例を対象とした。腹腔洗浄細胞診は開腹直後に生食水200mlを病巣への直接的な洗浄をさけるように上腹部中心に注入、軽く攪拌した後、洗浄液を回収した。直ちに遠沈、塗抹し Papanicolaou 染色を、必要に応じて Giemsa, PAS 染色を加え検鏡にて判定、class IV, V を細胞診陽性とした。

切除標本は胃癌取扱い規約⁵⁾に準じ肉眼的漿膜浸潤度を判定し、肉眼的漿膜浸潤陽性例はその浸潤部位をトレースした後に planimeter で面積を測定した。さら

<1989年5月8日受理>別刷請求先：今田 敏夫
〒232 横浜市南区浦舟町3-46 横浜市立大学医学
部第1外科

図1 大網内にメチレンブルーに染色された播種巣(矢印)が認められる。



に、10%フォルマリン固定後、メチレンブルー染色し、染色された大小網および網のう壁内に存在する全ての小腫瘤を採取し、鏡検にてリンパ節転移を除外した癌陽性のものを微小播種巣とした(図1)。

結 果

1. 腹腔洗浄細胞診

肉眼的腹膜播種陰性例225例のうち細胞診陽性例は36例、16.0%であった。

1) 漿膜浸潤度

漿膜浸潤度別に細胞診陽性率をみると、 S_0 : 0% (0/96), S_1 : 15.44% (4/26), S_2 : 28.6% (22/77), S_3 : 38.5% (10/26)と漿膜浸潤度が進むにつれ、その陽性率も高率となった。漿膜浸潤陽性例129例についてみると細胞診陽性率は27.9% (36/129)と高率であった。統計学的には漿膜浸潤陰性(S_0)と陽性例($S_1 \sim S_3$)の間には明らかに有意差 ($p < 0.001$)があったが、漿膜浸潤陽性例の間(S_1 と S_2 , S_1 と S_3 , S_2 と S_3)では有意差はなかった(表1)。

2) 漿膜浸潤面積

漿膜浸潤陽性例129例の漿膜浸潤面積を 10cm^2 ごとに分け細胞診陽性率と比較した。漿膜浸潤面積 $0 \sim 10\text{cm}^2$: 16.1% (10/62), $10 \sim 20\text{cm}^2$: 28.6% (8/28), $20 \sim 30\text{cm}^2$: 42.1% (8/19), 30cm^2 : 50.0% (10/20)と漿膜浸潤面積が増加すると細胞診陽性率も高率となった。浸潤面積が 20cm^2 以上になると約半数の症例が細胞診陽性であった。 10cm^2 以下の比較的小浸潤でも16.1%が陽性で、すでに播種が始まっていることを示していた。各群間の有意差は $0 \sim 10\text{cm}^2$ と $10 \sim 20\text{cm}^2$ ($p < 0.05$), $0 \sim 10\text{cm}^2$ と $20 \sim 30\text{cm}^2$ ($p < 0.025$), $0 \sim 10\text{cm}^2$ と 30cm^2 ($p < 0.005$)の間で認められた(表2)。

表1 漿膜浸潤度別にみた腹腔洗浄細胞診の成績

漿膜浸潤度	症例数	細胞診陽性例
S_0	96	0 (0%)***
S_1	26	4 (15.4%)*
S_2	77	22 (28.6%)**
S_3	26	10 (38.5%***)
計	225	36 (16.0%)

* $P < 0.001$
** $P < 0.001$
*** $P < 0.001$

表2 漿膜浸潤面積からみた腹腔洗浄細胞診の成績(漿膜浸潤陽性例)

漿膜浸潤面積	症例数	細胞診陽性例
0~10	62	10 (16.1%)*
10~20	28	8 (28.6%)*
20~30	19	8 (42.1%)**
30~	20	10 (50.0%***)
計	129	36 (27.9%)

* $P < 0.05$
** $P < 0.025$
*** $P < 0.005$

表3 組織学的深達度別にみた腹腔洗浄細胞診の成績

組織学的深達度	症例数	細胞診陽性例
m	19	0 (0%)
sm	35	0 (0%)
pm	38	1 (2.6%)
$ss\alpha \cdot ss\beta$	16	0 (0%)
$ss\gamma$	15	3 (20.0%)
se	94	30 (31.9%)
si・sei	8	2 (25.0%)
計	225	36 (16.0%)

* $P < 0.001$

3) 組織学的深達度

組織学的深達度の違いによる細胞診陽性率をみると、 m : 0% (0/19), sm : 0% (0/35), pm : 2.6% (1/38), $ss\alpha \cdot ss\beta$: 0% (0/16), $ss\gamma$: 20.0% (3/15), se : 31.9% (30/94), si , sei : 25.0% (2/8)と pm 症例の1例を除き、すべて $ps(+)$ 症例において陽性で29.9% (35/117)と高率であった ($p < 0.001$)(表3)。

4) 組織型

組織型を中村の分類⁹⁾に準じ分化型と未分化型に分け細胞診との関係を見ると、分化型7.9% (10/126)に

表4 組織型と腹腔洗浄細胞診の成績

組織型	症例数	細胞診陽性例
分化型	126	10 (7.9%)*
未分化型	99	26 (26.3%)*

*P<0.05

表5 漿膜浸潤度別にみた微小播種の成績

漿膜浸潤度	症例数	微小播種陽性例
S ₀	96	2 (2.1%)*
S ₁	26	1 (3.8%)
S ₂	77	19 (24.7%)
S ₃	26	5 (19.2%)*
計	225	27 (12.0%)*

*P<0.01

表6 漿膜浸潤面積からみた微小播種の成績 (漿膜浸潤陽性例)

漿膜浸潤面積 (cm ²)	症例数	微小播種陽性例
0~10	62	10 (16.1%)
10~20	28	5 (17.9%)
20~30	19	5 (26.3%)
30~	20	5 (25.0%)
計	129	35 (27.1%)

表7 組織型と微小播種の成績

組織型	症例数	微小播種陽性例
分化型	126	10 (7.9%)*
未分化型	99	17 (17.0%)*

*P<0.05

対し、未分化型26.3% (26/99)と未分化型において明らかに高率であった (p<0.05) (表4)。

2. 微小腹膜播種性転移

肉眼的に播種陰性と判定したが、前述の方法で明らかとなった微小播種陽性例は225例中27例 (12.0%)であった。

1) 漿膜浸潤度

漿膜浸潤度別に微小播種陽性率を見ると、S₀ : 2.1%(2/96), S₁ : 3.8%(1/26), S₂ : 24.7%(19/77), S₃ : 19.2% (5/26)と漿膜浸潤度が進むにつれ陽性率も高率となった。特に漿膜浸潤陽性例129例に限ると19.4%(25/129)の陽性率で漿膜浸潤陰性例の2.1%(2/96)に比べ、明らかに差が認められた (p<0.001) (表5)。

2) 漿膜浸潤面積

細胞診の場合と同様に、漿膜浸潤を10cm²毎に微小播種との関係を見ると、0~10cm² : 16.1% (10/62), 10~20cm² : 17.9% (5/28), 20~30cm² : 26.3% (5/19), 30cm²~ : 25.0% (5/20)と細胞診と異なり、浸潤面積の違いによる差は顕著でなく、有意差は認められなかった (表6)。

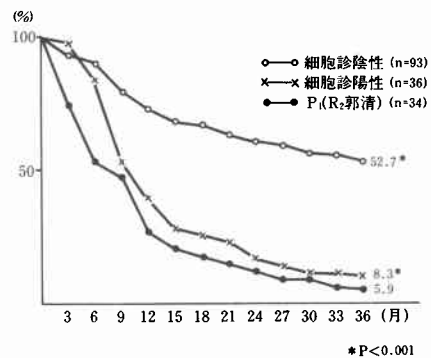
3) 組織学的深達度

組織学的深達度別には、陽性例はいずれも ps (+) 症例で、se : 96.3% (26/27), ssy : 3.7% (1/27)であった。

4) 組織型

組織型別にみると、分化型7.9% (10/126) 未分化型

図2 洗浄細胞診の成績別生存曲線



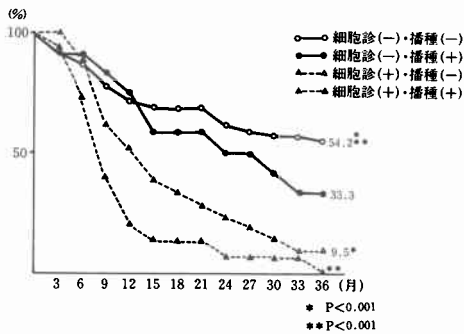
*P<0.001

17.9% (17/99)と未分化型においてより高率であった (p<0.05) (表7)。

3. 治療成績

細胞診と微小播種の成績からその生存率をみた。細胞診陽性例36例の3年生存率は8.3%と細胞診陰性例93例の52.7%に比べ、著しく不良であった (p<0.001)。これは同期間の肉眼的腹膜播種陽性例のうちP₁でR₂郭清を行った症例34例の3年生存率5.9%とほぼ同じ成績であった (図2)。微小播種陽性例27例の3年生存率は14.8%と細胞診陽性例より良好な成績であった。細胞診および微小播種ともに陰性例83例の3年生存率は54.2%と比較的良好であったが、両者ともに陽性例15例はいずれも3年以内に死亡した。細胞診陰性で播種陽性例12例の3年生存率は33.3%、逆に細胞診陽性で微小播種陰性21例のそれは9.5%と不良で、

図3 洗浄細胞診と微小播種の成績別生存曲線



主として細胞診の成績の違いによって生存率が左右されていた(図3)。しかし、大網、小網に微小播種があっても、細胞診陰性であれば33.3%の生存率を得たことは、リンパ節郭清に加え、omectomy, bursectomyの重要性を示すものである。

考 察

胃癌の治療で最も難渋するものの1つに腹膜播種性転移がある。癌が発見された時すでにこの転移が見られ非手術となった症例や手術の対象となっても開腹時、肉眼的に明らかにこれが認められた症例の治療成績は不良である⁷⁾⁸⁾。また、肉眼的に播種は認められなくても播種性転移再発を生じる症例も数多く認められる。これは主として、手術中すでに何らかの形で潜在的播種があったにもかかわらずこれを判定できなかったためと考えられる。

腹膜播種は主として癌が漿膜に浸潤し、剝離、着床、増殖することから生じるとの考え⁹⁾¹⁰⁾から、この播種再発の危険性を術中または術後早期に知る目的で、両者の関係を論じた研究は数多くみられる。これらの中には主病巣の漿膜浸潤度、漿膜浸潤の肉眼形態、漿膜浸潤範囲と播種との関係から検討したものが多く¹¹⁾¹²⁾、またタッチスマアや洗浄細胞診を補助手段として用いるものもみられる¹³⁾。われわれも、いかに早期の播種をとらえるかという手段として洗浄細胞診を行うとともに切除標本の細かい検索から見逃されていた微小の播種巣を採取し、細胞診陽性細胞とこの組織学的に確認した播種が、どのような状況において生じ、さらに、いかに播種性転移再発に関与しているかみたわけである。

細胞診の陽性率は各施設によって、その検索対象、施行方法特にどの部位を洗浄し、どの程度の量を用いるかによって大きく異なってくる。われわれの症例の

細胞診陽性率は絶対的非治療切除を除いた切除例で16.0%、漿膜浸潤陽性例で27.9%であった。中島ら¹⁴⁾は治療切除例で15.4%、飯塚¹⁵⁾は12.0%とわれわれと同程度の陽性率を示しているが、三輪らの報告¹⁶⁾では2.0%、進行癌の治療切除例でも3.1%と低率であった。おのおの洗浄細胞診の施行方法をみると、中島ら¹⁴⁾は上腹部を中心に、飯塚¹⁵⁾はダグラス窩を、三輪ら¹⁶⁾は原発巣に対する直接的洗浄を避けて腹部全体に生食水を注入し回収している。また、雷ら¹⁷⁾は胃周囲とダグラス窩の両者の陽性率から両部位の洗浄の有用性を述べている。

以前はダグラス窩のみを洗浄した時期もあったが陽性率が低く、再発予測の false negative が多いため、現在は上腹部を中心に病巣への直接的洗浄をさけ洗浄している。この細胞診は本来の目的が腹膜播種再発を予測する手段として用いるので、その予測率の高い方法を採用すれば良いと考えている。

漿膜浸潤度と細胞診の関係をみると、漿膜浸潤度が進むにつれて陽性率が高率となるのはどの報告も同じで、中島ら¹⁴⁾は S_0 1.9%, S_1 13.7%, S_2 30.7%, S_3 49.5%, 樋口¹³⁾は S_0 4%, S_1 64%, S_2 82%, S_3 100%と報告している。

われわれの症例は漿膜浸潤陽性例の27.9%の症例が細胞診陽性であるが、これは術中の肉眼的播種陰性例のみが対象となっているので、明らかに肉眼的に播種が認められる症例を含めると、さらに細胞診陽性率が高くなることが考えられる。さらに漿膜浸潤形態、浸潤の広さも考慮することが重要で、中島ら¹⁴⁾は苔状、臍状、顆粒状の漿膜を呈するものの細胞診陽性率は高いと述べている。浸潤の広さをみると、比較的小浸潤の10cm以下でも16.1%の症例で、すでに細胞診陽性であり、比較的漿膜浸潤巣が小さい時期から播種が始まっていることを示している。また20cm²以上になると約半数の症例で細胞診陽性となっている。

組織学的深達度別では細胞診陽性例はps(-)例で1例陽性例がみられた以外は全例がps(+)例であった。ps(-)例で細胞診陽性となった症例での原因は不明だが、三輪ら¹⁶⁾もpm症例で3例の細胞診陽性例を報告しており、主病巣の組織学的検索不足、あるいは癌と腹膜中皮細胞の鑑別上の問題のほか、肝転移巣またはリンパ節転移巣からの2次的な播種の可能性も否定できない⁴⁾。

腹腔内に脱落した遊離癌細胞が、すぐに播種性転移再発に結びつくかどうかは宿主側の因子あるいは癌細胞

胞の活性に左右されると考えられている。この点に関し、Mooreら¹⁹⁾は腹水中の播種巣を細胞培養すると容易に培養することができるが、洗浄液中の細胞は培養が困難であると述べており、洗浄液中の癌細胞の活性はあまり高くないことを示している。また、飯塚¹⁵⁾はサイミジンをを用いた autoradiography によって洗浄液中の癌細胞活性を検討し、腹水中の細胞よりは活性が低いものの、ある程度の活性をもっていると述べている。われわれは直接に癌細胞の活性は調べていないが、再発、治療成績から判断すると、細胞診陽性例の3年生存率は8.3%と細胞陰性例の52.7%に比べ、著しく不良で、ほとんどの症例が腹膜播種再発していることから、細胞診陽性は播種に結びつくと考えている。

次に微小播種巣について考えてみる。われわれは昭和51年からメチレンブルー染色法を用いてリンパ節検索を行ってきたが、その時リンパ節と考へ採取したもののうち、組織学的に播種巣であるものが存在した。そこでさらに詳しく大網、小網、網のう内にメチレンブルーに染色する腫瘤を採取し病理組織学的に検索したところ、切除例225例中27例(12.0%)の症例に微小の播種巣が存在することが明らかとなった。これは術中、肉眼判定でP₀とされており、見逃されたものと考えられた。このように大小網の播種巣を組織学的に詳細に検索したものに、佐藤の研究¹⁹⁾がある。彼は大網を12個、小網を3個に区分し、その部位の播種陽性率を組織学的に検索した。その結果、肉眼的播種陰性例の216例のうち73例33.8%が組織学的に播種陽性であったとのべている。われわれの症例では、漿膜浸潤陰性例の2.1%が微小播種陽性であるのに対し、浸潤陽性例のそれは19.4%と明らかに高率であった。漿膜浸潤面積の差による微小播種陽性率は明らかではなかったが、これは肉眼的播種陽性例が含まれていないためと考えられる。

最後に、洗浄細胞診と微小播種の成績から治療成績を検討してみた。細胞診、微小播種ともに陽性例は3年以内ですべて死亡しているが、細胞診陰性であれば微小播種が陽性であっても33.3%の3年生存率を示していることは、大網、小網、網のうを含めた en-bloc 切除により微小播種をも治癒となりうることを示している。現段階における腹膜播種再発に対する治療成績は満足できるものではない。したがって肉眼的に播種を認めない症例に対しては手術によって十分に切除郭清し、細胞診を用いて腹腔内遊離癌細胞、あるいはメチレンブルー染色によって微小播種を正確に診断し、陽

性例に対しては何らかの補助療法を追加する必要があると考えている。

文 献

- 1) 中島聰總, 太田恵一郎, 東郷実元ほか: 術後 follow up と再発時の対策—胃癌—. 臨外 42: 1509—1513, 1987
- 2) 大森幸夫, 斎藤 宏, 山宮克己ほか: 胃癌患者の腹腔内にみられる癌細胞について. 癌の臨 7: 217—224, 1961
- 3) 飯塚保夫, 木村章彦, 鎌迫 陽ほか: 胃癌における腹腔内遊離癌細胞の予後. 癌の臨 27: 1808—1812, 1981
- 4) 今田敏夫: 胃癌の腹膜播種性転移の発生機序に関する研究. 日外会誌 87: 593—603, 1986
- 5) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 改訂第10版. 金原出版, 東京, 1979
- 6) 中村恭一: 胃癌の構造. 医学書院(東京), 1982, p7—30
- 7) 中島聰總, 木下 巖, 中川安房ほか: 胃癌の非治癒手術症例の予後. 癌の臨 20: 317—323, 1974
- 8) 今田敏夫, 野口芳一, 田村 聡: 手術時肉眼所見による腹膜播種性転移胃癌の手術療法. 日臨外医学会誌 48: 775—780, 1987
- 9) 西 満正, 大山 満, 中島聰總ほか: 癌性腹膜炎(播種)の発生病理. 外科 35: 385—390, 1983
- 10) 金島新一, 喜安佳人, 工藤浩史ほか: 胃癌細胞の漿膜面露出の走査電顕的観察. 癌の臨 23: 1227—1232, 1977
- 11) 星野智雄: 胃癌漿膜面における癌細胞の態度について. 日外会誌 59: 1921—1940, 1959
- 12) 中島聰總, 小鍛治明照, 高木国夫: 胃癌取扱い規約における漿膜浸潤度および stage 分類の問題点. 手術 36: 539—544, 1982
- 13) 樋口博保: 胃癌における腹膜播種に関する研究. 京都府医大誌 78: 513—526, 1969
- 14) 中島聰總, 及川隆司, 大橋一郎ほか: 進行胃癌における術中腹腔細胞診の臨床的意義. 癌の臨 23: 27—34, 1977
- 15) 飯塚保夫: 胃癌における腹腔内遊離癌細胞の出現とその活性について. 日外会誌 80: 442—450, 1979
- 16) 三輪晃一, 山岸 満, 北村秀夫: 胃癌手術における腹腔内遊離癌細胞の意義. 日癌治療会誌 15: 1131—1136, 1980
- 17) 雷 哲明, 金森弘明, 東儀公哲: 胃癌手術例における胃周囲およびダグラス窩洗浄細胞診の意義. 日消外会誌 18: 2000—2005, 1985
- 18) Moore GE, Sako K, Kondo T et AL: Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavity. Surg Gynecol Obstet 112: 469—474, 1961
- 19) 佐藤補郎: 外科的切除胃癌の網膜播種に関する病理組織学的研究特に之と遠隔成績との関係に就いて. 日外会誌 59: 263—274, 1958